

．(ヒト脳腫瘍におけるサイロキシン5-脱ヨード酵素)

著者	森 弘毅
号	2612
発行年	1994
URL	http://hdl.handle.net/10097/21003

氏 名（本籍）	森 弘 毅
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 第 2 6 1 2 号
学位授与年月日	平 成 6 年 2 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭 和 62 年 3 月 25 日 東北大学医学部医学科卒業
学 位 論 文 題 目	Thyroxine 5-Deiodinase in Human Brain Tumors. (ヒト脳腫瘍におけるサイロキシン5-脱ヨード酵素)
	(主 査)
論文審査委員	教授 阿 部 圭 志 教授 豊 田 隆 謙 教授 吉 本 高 志

論文内容要旨

甲状腺ホルモンの代謝経路のうちで最も重要なのが脱ヨード反応である。これまでに少なくとも3種類の脱ヨード酵素が知られており、甲状腺ホルモンの作用発現の調節に深く関わっていると考えられている。脱ヨード酵素の性状はラットなどで詳細に検討されているが、ヒトにおいては不明な点が多いのが実情である。特にヒト脳において甲状腺ホルモンの作用は必須であるのかかわらず、その代謝についてはまったく不明である。そこで今回手術時に得られたヒト脳腫瘍組織を用いて、ラット脳で活性が高いと報告されているタイプⅢ T_4 5-脱ヨード酵素 (5-D) が存在するか否かについて検討を行った。

【方法】

手術時に得られた脳腫瘍組織 (astrocytoma 10例, oligodendroglioma 2例, glioblastoma 2例, medulloblastoma 1例, meningioma 4例, malignant lymphoma 1例の計20例) を250mM sucrose, 25mM Tris-HCl (pH 7.5) 溶液中でホモジェナイズし、これを800gで10分間遠心した。得られた上清は更に10万gで60分間遠心し、得られたpelletを50mM Tris-HCl (pH 7.5) にてresuspensionし、これをミトコンドリア・マイクロゾーム分画として酵素活性の測定に用いた。サンプルは T_4 32nM, DTT 30mM存在下で37°C, 90分間インキュベートし、エタノール抽出後 rT_3 産生量をradioimmunoassayで測定した。各サンプルで得られた値よりblank (zero incubation) の値を差し引き、これで T_4 5-D活性を表わした。インキュベーション中に更に脱ヨード化される rT_3 はどのサンプルでも10%以下であった。蛋白量の測定はLowry法を用いて行った。

【結果】

今回検討した20例のうち10例で T_4 5-D活性が認められた。 T_4 からの rT_3 の産生はサンプルの蛋白量、インキュベート時間に依存していた。サンプルを予め加熱処理 (70°C, 30分間) すると rT_3 の産生は認められなくなった。更にこの反応はインキュベーション温度、反応液のpHにも依存していた (至適温度37°C, 至適pH 8.0)。以上よりこの反応は酵素反応であると考えられた。またこの反応にはDTTが必要であり、 rT_3 産生量はDTT濃度に依存していた。 T_4 5-D活性はイオパノ酸、金チオグルコースにより濃度依存性に阻害されたが、プロピルチオウラシルでは阻害されなかった。またLineweaver-Burk plotを行ったところ、 T_4 5-Dの K_m 値は107nM, V_{max} は23 pmol/mg protein \cdot hであった。 T_4 5-D活性はastrocytoma 6例、

oligodendroglioma 2 例, glioblastoma 1 例, malignant lymphoma 1 例で認められた。glioma 15 例のうち, T₄ 5-D 活性は大脳原発の 8 例, 小脳原発の 1 例で認められた。また astrocytoma のうち T₄ 5-D 活性は grade II 及び III に属するものに認められた。meningioma には T₄ 5-D 活性は認められなかった。

【考 察】

今回の検討でヒト脳腫瘍にも T₄ 5-D 活性が存在することを初めて明らかにした。この T₄ 5-D は Km 値が nM レベルであり, V_{max} が pmol/mg protein・h レベルであること, プロピルチオウラシルには阻害されないが, イオパノ酸, 金チオグルコースには阻害されることなどから, ラット脳などに存在する type III T₄ 5-D に相当するものであると考えられた。glioma 15 例のうち, astrocytoma, oligodendroglioma, glioblastoma に T₄ 5-D 活性が認められた。また T₄ 5-D が認められたのは大脳及び小脳原発の症例であった。astrocytoma では grade II 及び III の例で T₄ 5-D 活性が認められた。ラットでの検討では T₄ 5-D は astrocyte, oligodendrocyte のいずれにも認められるが, その活性は前者が後者の 8 倍高いと報告されている。また T₄ 5-D は大脳, 視床下部などで活性が強く, 小脳, 脳幹などで活性が低いと報告されている。更に T₄ 5-D は胎児及び新生児脳で活性が高いが, 成熟するに従って活性が低下することが知られている。しかしヒト glioma では T₄ 5-D 活性の有無, 強さと組織型, 原発部位, grade との間に特に有意な関係は見いだせなかった。これは腫瘍組織を用いていること, 患者の年齢が多様であること, 症例数が限られていることなどによるものと考えられる。meningioma には T₄ 5-D 活性は認められなかったが, 発生学的起源が glia と異なるためと考えられた。また malignant lymphoma にも T₄ 5-D 活性が認められたが, これも初めての報告例であると思われる。T₄ 5-D の生理学的意義はまだ明らかではないが, ヒト脳腫瘍組織を用いた甲状腺ホルモン代謝の研究は, ヒト正常脳における甲状腺ホルモンの作用機序を解明するための有用なモデルとなり得ることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

甲状腺ホルモンは主としてサイロキシンとして産生，分泌され，脱ヨード反応により活性型のトリイオドサイロニン（T3）あるいは不活性型のリバース T3 に転換される。これまでに 3 種類の脱ヨード酵素（タイプ I，II，III）の存在が知られており，甲状腺ホルモンの作用発現の調節に深く関わっている。これら脱ヨード酵素の性状はラットで詳細に検討されているが，その活性は動物種によって異なっており，ヒトにおいては不明な点が多い。

著者らは，これまでにヒト腎にタイプ I 酵素が，ヒト下垂体腫瘍にタイプ II 酵素が存在することを世界で初めて認め，報告している。また，ヒト胎盤にタイプ III 酵素が存在し，羊水中の甲状腺ホルモン濃度に影響を与えることを見出し，これらの成績は Werner's The Thyroid の教科書にも引用されている。

ラット脳には，タイプ I，II，III 脱ヨード酵素が存在していると報告されている。ヒト脳の発達，働きには甲状腺ホルモンは必須であるにもかかわらず，ヒト脳での甲状腺ホルモンの代謝については不明である。

著者は，手術時に得られたヒト脳腫瘍組織を用いて，ラット脳で活性が高いと報告されているタイプ III 酵素が存在するか否かについて検討を行った。その結果，ヒト脳腫瘍にもタイプ III 酵素が存在することを世界で初めて明らかにした。この酵素活性は，大脳，小脳原発の glioma に認められたが，meningioma には認められなかった。以上の結果から，ヒト脳腫瘍を用いた甲状腺ホルモン代謝の研究は，ヒト正常脳における甲状腺ホルモンの代謝及び作用機序を解明するための有用なモデルとなり得ると思われる。本研究は，内容の独創性，有用性に関しては世界的に評価されており，十分学位に値するものと認める。